

# Gyulladásos bélbetegségek a gyermek és adolescens korban

Dr. Várkonyi Ágnes  
SZTE ÁOK Gyermekgyógyászati Klinika, Szeged

## Gyulladásos bélbetegség (Inflammatory bowel disease, IBD)

Nem-specifikus, idiopathiás, krónikus, relapszusra hajlamos gyulladásos két bélbetegséget foglal magába:

- Colitis ulcerosa (CU)
- Morbus Crohn (CD)
- 10%-ban meghatározatlan, ún. determinált (nincs végleges dg.)

### Colitis ulcerosa

A vastagbél és rectum krónikus, idiopathiás, a mucosára korlátozódó diffúz gyulladása, amely a rectumban kezdődik és különböző mértékű proximális terjedés jellemzi.

Proctitis ulcerosa < 12 cm

Proctosigmoiditis < 40 cm

Pancolitis

Első leírás: 1875 Wilks és Moxon

Incidencia: 2,3/100 000 (10-19 éves)

(ha a családi anamnesis pozitív 10x gyakoribb)

Geographiai halmozódás

### Colitis ulcerosa-klinikai manifestáció

Colon érintettség: rectális vérzés, hasmenés (nem obligát), székelési inger, tenesmus, hasi fájdalom-diffúz, égő, székeléssel kapcsolatos

Extraintestinális: gyengeség, láz, testsúlycsökkenés, pyoderma gangrenosum, alopecia areata, thrombosis, ízületi (tranzitorikus, aszimmetrikus), alsó végtag, sclerotizáló cholangitis, nephrolithiasis, glomerulonephritis

### Crohn-betegség

Az emésztőtraktus egy vagy több segmentjét érintő krónikus, idiopathiás, nem-elsajtosodó granuloma képződéssel járó transmuralisan terjedő gyulladása, gyakran fokális, fibrotizáló, mély ulcus, strictura, fistula képző.

A gastrointestinum bármely részén az ajkak-szájüregtől az anus nyílásig (analisan terjed)

Leggyakrabban: vékonybél, proximalis colon

## Fistula

A transmuralis ulcusok kiterjedése a szomszédos vagy távoli hámszövettel bíró szervbe.

Ártalmatlan entero-entericus: (nem okoz tünetet, szövődményt, nem igényel spec. th-t)

Enyhe fiziológiás effectivitású: (pl. cologastricus)

- tünetet okoz: zárni kell
- nem súlyos: gyógyszeres th., 6 hónapon belül nem reagál fistula és beteg bél resectio
- beteg bél eltávolítása után enterocután fistula konzervatív th-val spontán gyógyul

Súlyos következményekkel járó: abscessus és súlyos bél érintettség: agresszív gyógyszeres stabilizálás után resectio a bélel együtt

## Morbus Crohn

Első leírás: 1932 Crohn, Ginzburg, Oppenheimer

Incidencia: 3,5/100 000

Geographiai halmozódás

### Összehasonlítás

	CU	CD
Rectalis vérzés	Gyakori	Néha
Hasi terime	Soha	Gyakori
Rectalis betegség	Általános	Esetenkénti
Ilealis érintettség	Nincs	Gyakori
Perianalis betegs.	Ritka	Gyakori
Strictura, sipoly	Ritka	Gyakori
„Skip” laesio	Ritka	Gyakori
Transmuralis érint.	Ritka	Gyakori
Granulomak	Ritka	Gyakori
Abscessus	Gyakori	Ritka
Vastagbélrák kockázat	Jelentősen↑	Enyhén↑

### IBD-súlyossági index

Paraméter:	Enyhe:	Közepes:	Súlyos:
Hasmenés/nap	0-6x	6-10x	>10x
Véres széklet	Esetenként	Rendszeresen	Mindig
Hasi fájdalom	Enyhe	Közepes	Súlyos
Fogyás	Nincs	< 1 kg	> 1 kg
Láz	Nincs	Nincs	> 37,5 °C

### Laboratórium:

We	Normál	< 30 mm/h	> 30 mm/h
Hb	Normál	> 6,5 mmol/h	< 6,5 mmol/h
Albumin	Normál	> 30 g/l	< 30 g/l

## **IBD-etiológia**

Ismeretlen

környezeti

fertőzőses

genetikus tényezők

(antigén trigger aktiválja a mucosális immunszisztémát, amely bélkárosodást okoz)

## **PATHOGENESIS**

Kezdetlegesség:

Infectio, gyógyszer (nsaid), toxinok, antigének

Lappangás

luminális baktériumok, ételantigén hatás

acut inflammatio

antigén hatás + genetikai fogékonyság

immunregulatio kibillenés

szöveti károsodás

betegség

## **IBD-diagnózis**

Anamnesis

Fizikai vizsgálat

Laboratórium vizsgálatok

Speciális tesztek

Endoscopiás és radiographiás vizsgálatok

## **IBD-anamnesis**

Széket gyakoriság, konzisztencia, nyálka, vér, éjszakai tünetek, inger, fájdalom

Hasfájás-étkezéssel, székeléssel kapcsolat

Étvág, aktivitás, súlyvesztés

Hányás, láz, gyengeség

Egyéb szervi panasz

Növekedés üteme

Gyógyszerszedés, antibiotikumok

Családi anamnesis

## **IBD-fizikális vizsgálat**

Általános állapot (beteg, sápadt, sovány, láz)

Antropometriai vizsgálatok

Gastrointestinális (distensio, bélhang stb.)

Extraintestinális (ízület, szem, aphtha stb.)

Perianális vizsgálat

Rectalis vizsgálat

## **IBD-laboratóriumi vizsgálat**

Infekció kizárása:

Salmonella, Shigella, Yersinia, Campylobact., E. Coli 0157, C. difficile, Giardia, amőba, parazita, CMV, TBC

Gyulladásos markerek:

teljes vpk, indexek (reticulo-, thrombocyta is)

We, CRP

Se prothrombin, őf, albumin, transferrin, immunglobulin, elektrolit, Ca, P-ase, Mg, vas, cink, folsav, B12, A,E,D vitamin

Széklet: vér, leukocyta, zsír

## **IBD-speciális vizsgálat**

Laktóz terhelés

Xylóz terhelés

Széklet zsír, alpha-antitrypsin

Schilling próba

## **IBD-endoscopos és radiographiás vizsgálat**

Totál colonoscopy és szövettan (Felső endoscopia)

KÉPALKOTÓK INDIKÁCIÓI (lsd. másutt)

### **Endoscopos elváltozások (CU)**

Diffúz, összefüggő gyulladás az anusnyílástól felfelé.

Korai std.: vérzékeny nyálkahártya, erosiok, petechiák

Heveny std.: vizenyős, vérzékeny ny. h., fekélyek

Késői std.: ny. h. atrophia, pseudopolypok; haustratio eltűnik

### **Endoscopos elváltozások (MC)**

Szakaszos gyulladás proximalistól az anusnyílás felé, mely relatíve ép.

Korai std.:

Foltos hyperaemia, aphták, ép és vérzékeny területek, „skip” régiók

Heveny std.:

Mély, lineáris fekélyek, ny. h. közöttük kiemelkedik, „utcakő” rajzolat, fissura, fistula, epitheloid sejtes granuloma

Késői std.:

Hegek, bél deformitás, stenosis, strictura

## **IBD-terápia-cél**

- Aktív gyulladás visszaszorítása
- Remisszió fenntartása

- Iatrogén mellékhatások leszűkítése
- Legjobb „quality of life” elérése

### **Kezelés-gondozás-személyi feltételek**

Team munka:

- Gyermekgyógyász-gastroenterológus
- Dietetikus
- Sebész
- Ápolás, szociális munkás, psychologist (compliance: gyógyszereszedés, aggodás-oldás, oktatás: korairlapszus felismerés, életkorhoz alkalmazkodó támogatás: munka, recreatio, mobilitás, interpersonális kapcsolatok)

### **IBD-terápia-fejlődése**

1980 előtt:

- Sulfasalazin
- Corticosteroid
- Sebészeti

1980 után:

- Immunsuppressiv szerek
- Antibiotikumok
- Nutritionális terápia
- Új aminosalicylatok
- Új sebészeti technika

- Specifikus immunmodulatio (1993)

### **Gyógyszeres terápiai lehetőségek IBD-ben**

1. 5-aminosalicylsav készítmények
2. Corticosteroidok
3. Immunmodulációs szerek
4. Antibacterialis szerek
5. Új kezelési lehetőségek
6. Tüneti szerek

#### **1. 5-aminosalicylsav készítmények**

- Sulfasalazin
- Mesalazin

#### **1. Sulfasalazin és 5-aminosalicylsav (5-ASA)**

Salazopyrin=Sulfasalazin=Sulfapyridin +5-ASA Sulfapyridin -5-ASA-t szállítja a colonba

## 5-ASA-antiinflammatorikus hatás

- gátolja a mucosális prostaglandin synthesist
- gátolja az IL-1 és antitest termelést
- antisecretoros hatású
- szabadgyök fogó

### Indikáció:

- initialis th. enyhe CU és CD
- initi. th. kp. súlyos, súlyos CU és CD (steroiddal)
- fenntartó th. CU és CD
- enyhe exacerbatio CU és CD

Adagolás:	mg/kg/d	2-3 részben		
	initialis		fenntartó	
• Sulfasalazin				
• Salazopyrin:	50-100	(4-6 g)	50	colon
Mesalazin				
Pentasa:	50	(4 g)	30	d., j., i., c.
Salofalk:	30	(4 g)	20	j., i., c.
Olsalazin				
Dipentum:	30	(4 g)	(2 ASA)	colon

### Mellékhatások:

- Salazopyrin: folsav kompetíció, oligospermia,
- hemolitikus anemia, neutropenia, hepatitis,
- Stevens-Johnson sy.
- 5-ASA: intolerancia, hypersensitivitás,
- fej-, hasfájás, nausea, stomatitis,
- véres hasmenés, pancreatitis, ist. nephrr.
- Kontrollálni: 3-6 havonta vkp, vizelet, creat., RR.

## 2. Corticosteroidok

- Konvencionális
- Új készítmények

### Gyulladáscsökkentő hatás:

Stimulál: mediator szintézis (ic. messenger)

Gátol: IL-1, IL-2, IL-3 szintézis

TNF (és cytokon recetor szintézis?)

(granuloma képződésben fontos szerep!)

### Indikáció:

Initialis th.:

kp. súlyos és súlyos CU és CD (5-ASA-val)

Fenntartó th.:  
nem indikált!

Exacerbatio:  
Mint initialis th.-ban  
két egymásutáni vagy évi 2x: azathioprin

intravénás th.:  
hydrocortison: 10 mg/kg/die 4 részben (max.: 200 mg/die)  
prednisolon v. metilpr.: 1-2 mg/kg/die 2 részben (max.: 40 mg/die)  
Orális:  
prednisonon v. mtlpr.: 1-2 mg/kg/die 1-2 részben (max.: 40 mg/die)  
Rectális: (< 12 év fél dózis)  
Hydrocortison: 100 mg/100 ml 1-2 x/die  
prednisolon v. mtrpr.: 20 mg/100 ml 1-2 x/die  
intravénás: súlyos eset, néhány nap majd p. os  
orális:  
4-6 hét max. dózis  
6-12 hét fokozatos csökkentés  
heti 20 % (3 naponta 2,5-5 mg) majd alternálva!  
Kálium pótlás és ulcus prevenció!  
BUDESONID!?

Mellékhatások:  
növekedés retardatio, Cushing arc, étváagnövekedés, tsnövekedés, egyenlőtlen  
zsíreloszlás, hypertensio, diabetes mellitus, osteoporosis, infekcióhajlam, gyomorfekély,  
kedélyváltozás, álmatlanság  
Kontrollálni:  
RR, vér- vagy vizelet cukor, hosszönvös (csontkor)

### 3. Immunmoduláció: Azathioprin

Azathioprin metabolizálódik 6-mercaptopurinná

- steroid spóroló
- késői hatás (3-6 hó)
- UC előbb reagál, mint CD
- leucopenia az effectivitás mérő
- immunsupprimáló hatású  
nucleinsav synth. gátlás (purin antimetabolit)  
antiproliferatív és T sejt gátló hatás  
Nksejt, lokális immunglobulin gátlás

Indikáció: initialis th-ra NEM alkalmas

- Fenntartó th. CU és CD is, ha  
– nincs remissio 5-ASA+steroid th-ra

- 2 v. több exacerbatio steroid csökkentéskor
- steroid toxicitás v. dependencia

- Fenntartó CD-ben, ha metronidazol hatástalan
  - fistulaképződés
  - perianális érintettségben

Adagolás:

Azathioprin: 1-2-2,5! Mg/kg/die 2 részben p. os

6-mercaptopurin: 1,5 mg/kg/die 2 részben

Kezelés időtartama: 1-2-? Év

Mellékhatások:

anorexia, nausea, hányás, pancreatitis, hepatitis, reversibilis cholestasis, cs. v. depressio, lymphadenopathia, infectiok

Kontroll: vkp, máj, pancreas-heti, havi, 3 havi

### 3. Immunmoduláció: Cyclosporin

Gátolja: cytotoxicus ly, antitest szintézist, IL-2 szintézist, IL-2 receptort  
reversibilis, gyorsabb és kevésbé generalizált, mint az azathioprin esetében

Indikáció: initialis th. NEM

- CD fistulával – progressiv és resistens (azathioprin v. metronidazol is)
- refracter CU és CD colitis (míg Imurán hat)

Adagolás:

kezdő: i.v. 4 mg/kg/die 2 részben 10 napig

folytat oralisan: 8-10 mg/kg/die 1-2 részben

Mellékhatás:

Hányinger, hányás, hypertensio, hypertrichosis, anaphylaxis (i.v.), paresthesia, tremor, nephrotoxicitás, aspec. colitis, cholestasis

Kontr.: plasmaszint/norm.: 150 ng/ml

creatinin, májf., vesef. urea (hetente, havonta)

### 4. Antibakteriális szerek

**Szintetikus: Metronidazol**

Antibiotikus hatás (anaerobok, Bacteroides sp.)

Gyulladáscsökkentés (sejtes immunitás csökk.)

Indikáció: prophylaxis nem!

- Initialis th. CD fistulával
- CD-rövid-bél-strictura-bakt. Túlnövés
- colitis-perianális érintettséggel
- colitis-sulfasalazin/5-ASA-rezistens
- pouchitis (ileoanal anastomosis után)



Adagolás:

15-20 mg/kg/die 2 részben (max.: 750 mg/die orálsan)

perianális folyamat remission után 2-6 hó!

Mellékhatások: reversibilisek!

nausea, szájszárazs., fém íz, glossitis, stomatitis, felső hasi fájdalom, átmeneti neutropenia, neurotoxicitás: sens. neuropathia, szédülés, depressio, encephalopath., convulsio, ataxia

#### 4. Antibiotikumok

CU-ban: ritkán indokolt

MC-ban: indokolt

- a baktériumok,
- bakt. antigének indukálta immunfoly. gátlás

Ciprofloxacin: quinolon származék

enterális patogénekre gátlás

néhány Mycobacterium spec. is érzékeny

Immunsuppressív hatás

Indikáció: • perianális CD

- aktív Crohn ileitis, ileocolitis
- enterocutan fistulák

Cyclosporin-immunmoduláns polypeptid?

Tacrolimus (FK506-macrolid)??

#### 5. Új kezelési lehetőségek

- Gyulladásos mediátorok gátlása:
- Monoclonális antitestek
- Szabadgyök gátlók
- Antiadhezív molekulák
- Nikotin (gátolja: a rectumny. h. vérbőségét, killersejt aktivitást, arachidonsav termékek keletkezését, szabadgyök képződést, permeabilitást, iG secretiot)

#### 6. Tüneti szerek

- Görcsoldók
- Nyugtatók
- Hasmenésgátlók
- Supportív th.

#### IBD sebészeti kezelés

##### Colitis ulcerosa

Műtét ritkán indokolt gyermekkorban

Sürgős:

Fulmináns, toxicus colitis (nagy mortalitás)

Elektív:

Kezelésre nem reagáló esetek

Szűkületek

Carcinoma

Ileostoma, totál colectomia, ileo-anastomia, pouch

### **IBD sebészeti kezelés**

#### **Morbus Crohn**

Műtét szövődmények esetén

Sürgős:

- Akut hasi fájdalom-appendicitis gyanúja
- Ileus-subileus-akut gyulladás, hegesedés
- Peritonitis, hasúri tályog, hasfali infiltratio
- Perianalis-fistula, fissura, tályog

Elektív:

- kezelésre nem reagáló esetek
- nagyfokú sorvadás, növekedés elmaradása